

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 2 月 13 日 (13.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/011924 A1(51) 国際特許分類:  
220/28, 220/34, A61K 35/14

C08F 220/12,

(74) 代理人: 藤野 清也, 外(FUJINO,Seiya et al.); 〒160-0004 東京都 新宿区 四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07502

(22) 国際出願日: 2002 年 7 月 24 日 (24.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-230737 2001 年 7 月 31 日 (31.07.2001) JP  
特願2001-230738 2001 年 7 月 31 日 (31.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都 千代田区 神田美土代町9番地1 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 八木 康彦 (YAGI, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒870-0304 大分県 大分市 大字久原 4 6 0 番地 シーサイド大平 2 0 6 号 Oita (JP). 三浦 裕文 (MIURA, Hirofumi) [JP/JP]; 〒144-0054 東京都 大田区 新蒲田 3-2-2 シンシア蒲田セカンドステージ 5 0 2 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POLYMER FOR COATING LEUKOCYTE REMOVAL FILTER MATERIAL AND THE FILTER MATERIAL

(54) 発明の名称: 白血球除去フィルター素材コート用ポリマー及びフィルター材

(57) Abstract: It is intended to provide a leukocyte removal filter material which is excellent in the capability of removing leukocytes. It is further intended to provide a filter material whereby both of leukocytes and platelets can be highly efficiently removed from a blood preparation containing leukocytes and platelets. The above objects can be achieved by using a polymer for coating a leukocyte removal filter material which comprises a unit originating in a hydrophobic polymerizable monomer, a unit originating in a polymerizable monomer containing a basic nitrogen-containing part, and a unit originating in a polymerizable monomer containing a protonic neutral hydrophilic part.

[続葉有]

WO 03/011924 A1

WO 03/011924 A1



---

(57) 要約:

本発明は、白血球除去能に優れる白血球除去フィルター素材コート用ポリマーを提供することを課題とする。

さらに、本発明は、白血球及び血小板を含む血液製剤から、白血球と血小板との両方を同時に高率で除去することができるフィルター材を提供することを課題とする。

疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなる白血球除去フィルター素材コートポリマーにより、前記課題が解決できる。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## 明細書

## 白血球除去フィルター素材コート用ポリマー及びフィルター材

## [技術分野]

本発明は、白血球除去フィルター素材コート用ポリマー、及び該新規ポリマーを表面に有する白血球除去フィルター材に関する。特に本発明は、輸血の際に副作用の原因となる混入白血球を輸血用血液製剤から高い効率で除去するために用いられるフィルターのコーティングに適するポリマー、及び該新規ポリマーを表面に有する白血球除去フィルター材に関する。さらにまた、本発明は、輸血の際に副作用の原因となる白血球及び血小板を同時に高い効率で除去することを可能とするフィルター材にも関する。

## [背景技術]

近年、輸血分野においては、血液製剤中に含まれる混入白血球を除去して輸血する、いわゆる白血球除去輸血が行われるようになってきている。これは、輸血に伴う頭痛、吐気、悪寒、非溶血性発熱反応等の副作用や、受血者により深刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、輸血後移植片対宿主疾患（GVHD）、ウイルス感染等の重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因となって引き起こされることが明らかになったためである。

血液製剤から白血球を除去する方法には大別して、血液成分の比重差を利用した遠心分離法と、繊維素材や連続気孔を有する多孔質体を濾材とするフィルター法の2種類があるが、白血球除去能力が高いことと、操作が簡便であること、コストが低いことなどの理由によりフィルター法が広く用いられている。

そして、最近になって、白血球除去輸血の重要性の認識が高まるとともに、前述の重篤な副作用を防止するため、より白血球除去能力に優れた白血球除去フィルターが望まれている。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

また頻回輸血を行う場合には、血小板も抗血小板抗体を生成することが知られており、抗血小板抗体の生成を抑制するために血小板の除去が望まれてきた。従来法では、血小板捕捉のためにフィルター素材の繊維間距離を狭める等の方法によりフィルターの孔径を小さくして白血球と血小板の同時除去を試みてきた。しかしながら、フィルターの孔径を小さくすると血液等の濾過速度が低くなって、白血球、血小板の除去に長時間を要するといった問題が生じており、フィルター孔径を小さくする以外の方法によって白血球の除去時に血小板をも高い効率で除去できる手段が求められてきた。

白血球除去フィルターの白血球除去能力を優れたものとするためには、フィルター材の物理的因子と化学的因子を考慮する必要がある。

物理的因子とは、フィルター素材の物理的な構造に関するもので、不織布などの繊維状媒体では比表面積または繊維径、空隙率または嵩密度、厚み等がこれに当たり、連続孔を有する多孔質体の場合には、孔径、気孔率、厚み等がこれに相当する。一般的にフィルター材の白血球除去能にはフィルター素材の物理的因子が大きく寄与することが知られており、比表面積の高い素材を用いること、具体的には繊維径の細い極細繊維を用いること、充填密度を高めること、あるいは孔径を小さくすることにより白血球除去能が高くなることが知られている。

一方、化学的因子とは、白血球との親和性を高めるため、また滯れ性改良のために、フィルター素材にポリマーなどを保持させる表面改質・表面加工等がこれに相当する。一般的に、血液を様々な高分子材料に接触させると、材料表面によって血栓発生の有無、細胞活性化の有無に差が出てくる。この差の理由は未だ解明されていないことであるが、血液に含まれている細胞と用いた材料表面との複雑な相互作用によるものと考えられている（「医療用高分子材料」、医用高分子材料編集委員会編、1981、学会出版センター）。

親水性、疎水性という観点から改質・加工された材料表面を分類すると、一般的に親水性表面を有する高分子材料は材料表面と血液との界面エネルギーが小さく、

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

タンパク質や血液細胞との相互作用が小さくなるため、血栓の形成や細胞の形態変化が抑制される傾向があると言われている（「バイオマテリアルサイエンス」第2集、135、1982、南江堂）。そのため血液を処理するフィルター材は、フィルター素材を親水化することが有効であり、親水性のモノマーやポリマーをグラフト重合やコーティングなどによってフィルター素材表面に導入することが公知の技術として知られている。

WO 87/05812（特公平6-51060号公報）には、表面に非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを含有しており、該周囲表面部分中の塩基性窒素原子の含量が0.2～4.0重量%であるフィルターが開示されており、血小板の損失が少なく白血球を効率よく除去すると記載されている。また従来公知のコーティングなしのものと比較して（例えば、特公平2-13587号公報）白血球除去性能に優れていると記載されている。またEP 0606646（KR129767、特開平6-246862号公報）には、表面に塩基性官能基と非イオン性親水基とを有し、該表面に含有される塩基性官能基の非イオン性親水性基に対するモル比が0.6～6の範囲にあり、塩基性官能基が $5 \times 10^{-5} \sim 0.1 \text{ meq/m}^2$ である白血球除去性能を持ったフィルターが開示されている。

しかしながら、材料表面に非イオン性親水基と共に高密度にジメチルアミノ基、ジェチルアミノ基、4級アンモニウム塩等の正電荷官能基を導入すると、血液製剤中の細胞、特に赤血球が材料表面に吸着し始め、白血球の吸着座席を奪い白血球除去能の向上を防ぐ傾向が見られた。即ち、従来の正電荷官能基による表面修飾技術では白血球と赤血球の吸着選択性が小さく、高い白血球除去能を付与することは困難であった。また血小板除去能を向上させようとして、正電荷官能基密度を高めると、血小板が形態変化するなどの活性化を引き起こし好ましくなく、白血球・血小板の同時除去フィルター材のコーティング材として用いることはできない。

WO 89/03717（特表平3-502094号公報）には2-ヒドロキシエチルメタアクリレート（HEMA）とメチルアクリレート（MA）またはメチルメ

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

タアクリレート (MMA) をグラフトし、その割合を変えることにより臨界濡潤表面張力 (CWS T)  $53 \sim 90 \text{ dyn/cm}$  の多孔質ウエップとし、これを用いたフィルターが開示されている。しかしながら血小板を効率的に除去することには適さない。

白血球除去だけではなく血小板を効率的に除去するための発明として、特開 2000-197814 号公報に、その技術的達成手段として 4 級アンモニウム塩を含む親水性コーティング材が開示されている。しかし、これらのフィルターの白血球除去能・血小板除去能はまだ十分であるとはいえず、また 4 級アンモニウム塩を用いることで親水性が飛躍的に向上し、WO 89/03717 (特表平 3-502094 号公報) を超える CWS T を技術的に達成しているものの、溶出低減のためにコート後の洗浄工程が必要になってくる。

また、白血球除去だけでなく血小板を効率的に除去するための発明として、USP 5498336 (EP 500472、特許第 3124565 号、特開平 6-142196 号、特許第 3273061 号公報) には、例えばアミノ基のようなカチオン性官能基を有する物質を含有または結合させた表面ゼータ電位が正である多孔質濾材、及びその多孔質濾材のゼータ電位に関し血液入口側のメインフィルターをマイナス、出口側メインフィルターをプラスにすることにより白血球、血小板による目詰まりを回避する手段が開示されている。しかし、白血球吸着能を高めるためにゼータ電位を高めると白血球・血小板のみならず赤血球の吸着が見られ、処理圧上昇が見られるのが一般的傾向であり、フィルターの白血球除去能が経時的に低下する欠点が見られる。また、フィルターの圧上昇を回避するために上層にゼータ電位がマイナスのメインフィルター材を配するなどの対策を講じて、上層における白血球・血小板吸着の抑制をねらい、処理時間全体での圧力抑制、漏出白血球の低減を達成しているが、白血球除去能・血小板除去能はまだ十分であるとは言えない。

また、特開平 7-25776 号公報には疎水性部分とポリエチレンオキサイド鎖の両方を有するポリマーをフィルター材表面にコーティングすることにより、高い

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

血小板通過性と白血球除去能を維持しつつ、白血球を選択除去することのできる溶出物の少ないフィルター材が開示されている。同公報には、疎水性部分を有する重合性モノマーとポリエチレンオキサイド鎖にさらに塩基性含窒素官能基を含有する白血球除去用コート用ポリマーが例示されているが、疎水性の導入は溶出物の低減のためであり、ポリエチレンオキサイド鎖の導入は血小板の通過性を向上させるためであって、高白血球除去能及び高血小板除去能を両立させる本発明とは用途が異なる。

#### [発明の開示]

本発明の課題は、白血球を含む血液製剤から白血球除去処理をした時に、単位体積あたりの白血球除去能に優れる白血球除去フィルター素材コート用ポリマーを提供することにある。また、本発明の課題は、該ポリマーを用いて、フィルター装置体積が小型でフィルター内に残留する有用成分の損失を軽減でき、赤血球吸着による一定流速による圧上昇や、落差での処理の際、赤血球吸着による処理時間延長が見られない白血球除去用フィルター材を提供することにある。さらにまた、本発明の課題は、白血球及び血小板を含む血液製剤から、白血球と血小板との両方を同時に高率で除去することができるフィルター材を提供することにある。

本発明者らは、高白血球親和性を有しつつ赤血球との相互作用の抑制が可能となれば、従来より格段に白血球除去性能の優れたフィルター素材コート用ポリマーおよびフィルター材が可能となると推測して、白血球と赤血球の選択性に優れた白血球除去フィルター素材コート用ポリマーおよびフィルター材を開発すべく鋭意検討を行った。その結果、疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなる白血球除去フィルター素材コート用ポリマーが、高白血球親和性を有しつつ赤血球との相互作用を抑制する作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。また、本発明者らはフィルター素材表面に

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

前記のポリマーが存在することで、赤血球吸着が極めて少なく、白血球を選択的に、且つ、高密度に吸着できる白血球除去用フィルター材を提供できることを確認し本発明をなすに至った。

また、上記フィルター材によれば、全血製剤、多血小板血漿を除去して調整した赤血球製剤、乏血小板血漿及びパフィーコート層を除去した赤血球製剤等の製剤(以下、これらの製剤を全て含めて、単に「製剤」ということがある。)を処理した場合においても、高白血球除去能を有し、且つ、フィルター装置の小型化が可能となり、フィルター内に残留する有用成分の損失を軽減できること、さらには、赤血球吸着によって、一定流速処理の際、圧上昇が起きたり、落差での処理の際、処理時間が延長したりすることがないことを見出した。

さらにまた、本発明者らは、高度に白血球及び血小板の除去に優れた白血球及び血小板除去フィルターを開発すべく鋭意検討を行った。その結果、疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素官能基部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなるポリマーのそれぞれのユニットが、特定の組成割合で且つ特定の存在量でフィルター素材表面に存在するフィルター材が、前記の問題点を解決しうることを見出した。

さらに、前記フィルター材によれば全血製剤を処理した場合において、高白血球除去能と高血小板除去能とを有し、また、多血小板血漿を除去して調整した赤血球製剤あるいは血漿およびパフィーコート層を除去した赤血球製剤等の製剤を処理した場合においても、高白血球除去能を有することを確認し本発明を成すに至った。

すなわち、本発明は、以下に関するものである。

1. 疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなる白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。

2. ポリマーがビニル系ポリマーであることを特徴とする請求項1記載の白血球



WO 03/011924

PCT/JP02/07502

除去フィルター素材コート用ポリマー。

3. ポリマーがアクリル酸誘導体及び又はメタアクリル酸誘導体からなる重合性モノマーから構成された請求項1または2に記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。

4. 塩基性含窒素部分が3級アミノ基である請求項1～3のいずれかに記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。

5. プロトン性中性親水性部分が水酸基である請求項1～4のいずれかに記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。

6. ポリマーを構成する各ユニットの組成が、疎水性モノマー由来のユニット3モル%以上50モル%以下、塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニット1モル%以上40モル%以下、残余がプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットであることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。

7. フィルター素材表面の少なくとも一部に請求項1～6のいずれかに記載のポリマーが存在することを特徴とする白血球除去用フィルター材。

8. フィルター素材が繊維状媒体またはスポンジ状構造物であることを特徴とする請求項7記載の白血球除去用フィルター材。

9. フィルター素材が不織布であることを特徴とする請求項8記載の白血球除去用フィルター材。

10. フィルター素材が比表面積 $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上、空隙率70%以上であることを特徴とする請求項8または9記載の白血球除去用フィルター材。

11. フィルター素材表面の少なくとも一部に、疎水性重合性モノマー由来のユニットが5モル%以上45モル%以下、塩基性含窒素部分を有する重合性モノマー由来のユニットが1モル%以上15モル%以下、残余がプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットであるポリマーが保持され、且つフィルター材表面単位体積あたりのポリマーの存在量が $0.6 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以上 $83 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

下であることを特徴とする白血球及び血小板除去用フィルター材。

12. ポリマーがビニル系ポリマーであることを特徴とする請求項11記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

13. ポリマーがアクリル酸誘導体及び又はメタアクリル酸誘導体からなる重合性モノマーから構成された請求項11または12に記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

14. 塩基性含窒素部分が3級アミノ基である請求項11～13のいずれかに記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

15. プロトン性中性親水性部分が水酸基である請求項11～14のいずれかに記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

16. フィルター素材が繊維状媒体またはスポンジ状構造物であることを特徴とする請求項11～15のいずれかに記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

17. フィルター素材が不織布であることを特徴とする請求項16記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

18. フィルター素材が比表面積 $1.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、空隙率70%以上であることを特徴とする請求項16または17記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

〔発明の実施における最良の形態〕

本発明でいうポリマーとは疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなる白血球除去フィルター素材コート用ポリマーのことである。

本発明でいう疎水性重合性モノマーとは、水に対する親和性が極めて低い重合性モノマーであり、且つ分子内に塩基性含窒素部分もプロトン性中性親水性部分も含まないモノマーのことである。

本発明でいう「ユニット」とは、ポリマー分子中のそれぞれの重合性モノマー由

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

来の繰り返し最小単位を意味する。ユニットについて例示するならば、二重結合が単に開いて付加重合する場合については、 $\text{CH}_2=\text{CXY}$  (X: H または H 以外の置換基、Y: X 以外の置換基) であるビニル化合物の重合性モノマーのユニットとしては繰り返し最小単位となる  $-(\text{CH}_2-\text{CXY})-$  である。またポリマーを重縮合にて合成する場合を例示するならば、ポリマーの前駆体の  $\text{A}-(\text{R})-\text{B}$  (R: 重合にて脱離しない部分、A、B: 重合にて反応し脱離する部分) から、AB が脱離して重合する際の繰り返し最小単位となる  $-(\text{R})-$  をユニットとして例示することができる。

本発明における疎水性モノマーとは、 $20^\circ\text{C}$ の水に対する溶解度が  $12 (\text{g}/\text{水 } 100 \text{ g})$  以下の重合性モノマーを意味する。溶解度が  $12 (\text{g}/\text{水 } 100 \text{ g})$  を超えると本発明にて得られる様な高い白血球除去能が得られなくなる傾向にあるので好ましくない。より好ましい範囲としては溶解度が  $2 (\text{g}/\text{水 } 100 \text{ g})$  以下である。

溶解度の測定は、重合性モノマーが固体の場合には、露点法、熱分析法、溶液の起電力や電導度を測定する電気的方法、ガスクロマトグラフィー分析法、トレーサー法等の公知の測定方法で測定できる。重合性モノマーが液体の場合には、固体の時と同じ測定法でも測定できるが、更に容量法、光散乱法、蒸気圧法等の公知の方法によって測定することができる。また、より簡便な方法として、重合性モノマーが水より沸点が十分に高い場合には、重合性モノマーの飽和水溶液から水を蒸発させ、残量の重さを測定する方法により求めることもできる。

疎水性重合性モノマーとして、具体的には入手のし易さ、取り扱いの点から、スチレン、メチルスチレン、メチルアクリレート、メチルメタアクリレート、エチルアクリレート、エチルメタアクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタアクリレート、フェニルアクリレート、フェニルメタアクリレート、エチルヘキシルアクリレート、エチルヘキシルメタアクリレート、トリクロロエチルアクリレート、トリクロロエチルメタアクリレート、などのアクリレートまたはメタアクリレート、ペ

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

ンテン、ヘキセン、ヘプテン、オクテンなどのアルケン類、シリコーン・シロキサンの有機ケイ素化合物、エチレンの水素原子が1個以上フッ素原子と置き換えられた有機フッ素重合性モノマーなどを例示することができるが、疎水性重合性モノマーは上記物質に限定されるものではない。その中でもモノマーの入手が容易であること、取り扱いやすい等の理由により、付加重合（ビニル重合）することでビニル系ポリマーが得られる重合性部分がビニル基であるモノマーが好ましい。中でも、疎水性重合性モノマーとしてアクリル酸誘導体またはメタアクリル酸誘導体により好ましい。疎水性重合性モノマーとしてアクリレートまたはメタクリレートが最も好ましい。

塩基性含窒素官能基を有する材料は、生理的液体中で材料表面が正電荷を有するようになり、負電荷を有する白血球を粘着させると言われている。

塩基性含窒素部分としては、第1級アミノ基、第2級アミノ基、第3級アミノ基、第4級アミノ基、及びピリジル基、イミダゾイル基などの含窒素芳香族などを例示することができる。塩基性含窒素部分としては、特に3級アミノ基が好ましい。

塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーとして、具体的には入手のし易さ、取り扱い性の点から、ビニルアミン、2-ビニルピリジン、4-ビニルピリジン、2-メチル-5-ビニルピリジン、4-ビニルイミダゾール、N-ビニル-2-エチルイミダゾール、N-ビニル-2-メチルイミダゾール等の含窒素芳香族環化合物のビニル誘導体、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタアクリレート、ジエチルアミノエチルアクリレート、ジエチルアミノエチルメタアクリレート、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロピルアクリレート、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロピルメタアクリレート等のアクリレート及びメタアクリレート、N、N-ジメチルアミノエチルアクリル酸アミド、N-ジメチルアミノエチルメタアクリル酸アミド、N、N-ジエチルアミノエチルアクリル酸アミド、N、N-ジエチルアミノエチルメタアクリル酸アミド、N、N-ジメチルアミノプロピルアクリル酸アミド等のアクリル酸アミド及びメタアクリル酸アミド誘導

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

体、p-ジメチルアミノメチルスチレン、p-ジエチルアミノエチルスチレン等のスチレン誘導体、及び上記重合性モノマーをハロゲン化アルキル基によって4級アンモニウム塩とした誘導体などが挙げられるが、塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーは上記物質に限定されるものではない。その中でモノマーの入手が容易であること、取り扱いやすい等の理由により、付加重合（ビニル重合）することでビニル系ポリマーが得られる重合性部分がビニル基であるモノマーが好ましい。塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーとしてはアクリル酸誘導体またはメタアクリル酸誘導体が好ましい。塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーとしてより好ましくはアクリレートまたはメタアクリレートがより好ましい。その中でも特にジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタアクリレート、ジエチルアミノエチルアクリレート、ジエチルアミノエチルメタアクリレートが好ましい。

プロトン性中性親水性部分は主に製剤を処理する際にフィルター全般が製剤に行き渡るための濡れ性の確保、特に、製剤処理初期に製剤を満たす「プライミング」といった操作を円滑に行うために、フィルター素材表面を改質する上でポリマー中に必須な部分である。

プロトン性中性親水性部分を有するモノマーとは、非重合性部分が解離してプロトン ( $H^+$ ) を放出し得るものであり、カルボン酸あるいは塩基性アミノ基のような極端な酸性、塩基性を示さないモノマーのことである。なお、本発明でいう「プロトン性」とは、例えば、「モリソンボイド 有機化学4版（東京化学同人1985）1. 構造と物性、1. 2.2 溶解度、p 46」に示されるような性質を言う。「中性」とは、カルボン酸あるいは塩基性アミノ基などの様に極端な酸性・塩基性を示さないことを意味する。プロトン性中性親水性部分を有するモノマーは、非プロトン性中性親水性部分を有するモノマーに比べて高い親水性を示し、血液のプライミング性、血液のチャネリング防止特性に優れる。プロトン性中性親水性部分としては、水酸基、 $\alpha$ 位にプロトンが存在するアルデヒド基や $\alpha$ 位にプロトンが存在するアミド基、1, 3-ジカルボニル基等が挙げられる。非重合性のプロトン性中性親水性

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

部分としては、特に水酸基が好ましい。

プロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーとして2-ヒドロキシエチルメタアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、アクリルアミド、メタアクリルアミドなどが挙げられるが、プロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーは上記物質に限定されるものではない。その中でモノマーの入手が容易であること、取り扱いやすい等の理由により、付加重合（ビニル重合）することでビニル系ポリマーが得られる重合性部分がビニル基であるモノマーが好ましい。中でも、プロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーとしてアクリル酸誘導体またメタアクリル酸誘導体が好ましい。プロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーとしてアクリレートまたはメタアクリレートが最も好ましい。

本発明でいうビニル系ポリマーとは、広義の意味でのビニル系ポリマーであり、主鎖が非環式である重合体を意味する。その具体的例としては、「J Brandrup; E. H. Immergut. 1989. "Polymer Handbook Third Edition" A Wiley-Interscience Publication, p VII-5~VII-18」に示される、ポリアクリル酸の $\alpha$ -置換体とその誘導体、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、ポリビニルエステル、ポリスチレンとその誘導体、およびこれらを含む共重合体等を挙げることができる。

より高度な白血球除去能を具現化するためには、ポリマーを構成する前記各モノマーの組成（モル百分率）は疎水性重合性モノマーが3モル%以上50モル%以下、且つ、塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーの組成が1モル%以上40モル%以下、且つ、ポリマー中のプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーの組成（モル%）がポリマー中の疎水性重合性モノマーの組成（モル%）とポリマー中の塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーの組成（モル%）の和の残余であることが好ましい。

ポリマー中の疎水性重合組成が3モル%未満又は50モル%を超える場合、又は、

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

ポリマー中の塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーの組成が1モル%未満又は40モル%を超える場合、白血球除去能の向上が見られない傾向、又は、滯れ性の低下または溶血等の傾向が見られ好ましくない。

さらにより高度な白血球除去能を具現化するためには（その性能の確認のため、過負荷の血液処理条件にて性能評価することが必要となる）、ポリマーを構成する前記各モノマーの組成（モル百分率）は疎水性重合性モノマーが5モル%以上45モル%以下、且つ、塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーの組成が1モル%以上15モル%以下、且つ、ポリマー中のプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーの組成（モル%）がポリマー中の疎水性重合性モノマーの組成（モル%）とポリマー中の塩基性含窒素部分を含む重合性モノマーの組成（モル%）の和の残余であることが好ましい。

特に好ましくはポリマー中の疎水性重合性モノマーの共重合組成が10モル%以上40モル%以下、且つ、ポリマー中の塩基性含窒素部分を有する重合性モノマーの共重合組成が1モル%以上15モル%以下、且つ残余がポリマー中のプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマーであるときに最も好ましい。

なお、本発明において好ましいポリマーの組成割合、あるいは特に好ましいポリマーの組成割合を特定するにあたっては、通常の血液処理条件以上に過負荷な処理条件の下で白血球及び血小板の除去能を評価した。その結果、過負荷の処理条件においても、白血球及び／又は血小板の除去性能が一定レベルの基準を満たす範囲を、本発明では、好ましい範囲とした。過負荷の処理条件は、通常の処理条件より過酷であるから、過負荷条件で一定レベルの基準を満たさないとしても、通常の処理条件によるときには基準を満たすことがあるので、その場合も、本発明の範囲内である。

ポリマー中のモノマーの組成は一般的物理化学的手法にて測定することができる。共重合組成を測定する物理化学的手法について例示するならば、核磁気共鳴スペクトル法（NMR、 $-^1\text{H}$ 、 $-^{13}\text{C}$ ）、熱分解GCマスマスペクトル法等公知の手法を用

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

いて測定することができる。仕込み通りに重合されたこと、ロット間変動なども確認できる。また、白血球及び血小板除去用フィルター素材の表面にコーティングされているポリマーを該ポリマーの溶剤等を用い溶解・抽出し、その抽出物質であるポリマー中の各モノマーの共重合組成を、前記同様の方法にて測定することもできる。また白血球及び血小板除去用フィルター素材・表面に存在しているポリマーとともに重水素化した溶剤にて溶解し、核磁気共鳴スペクトル法（NMR、 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ ）の手法にて測定する方法も共重合組成を測定する方法として利用できる。

ポリマーの分子量は、公知のゲルパーミュエーションクロマトグラフィー法にて測定できる。好ましい重量平均分子量（ $M_w$ ）の範囲としては5万以上300万以下、より好ましくは10万以上200万以下、最も好ましくは20万以上150万以下である。重量平均分子量（ $M_w$ ）が5万未満の場合、白血球を含む血液製剤から白血球除去処理した時に製剤への溶出があり好ましくない。また重量平均分子量  $M_w$  が300万を超える場合、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する、また重合の際、安定して製造できないなどの懸念があり好ましくない。

またポリマーはランダム共重合体、ブロック共重合体のどちらでも良いが、ブロック共重合体はコーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なう傾向が見られたりするため、ランダム共重合体が好ましい。直鎖状ポリマーでも分岐状ポリマーでもいずれでも良いが、分岐状ポリマー鎖はコーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向があり、また溶液中でミセル形成するなどによりコーティングの均一性を損なうため、直鎖状ポリマー鎖がより好ましい。

ポリマーの合成方法としては一般的な重合法を用いれば良い。連鎖反応である付加重合（ビニル重合）等を用いても良く、異性化重合、逐次反応である脱離反応、重付加、重縮合、付加重縮合等を用いても良い。

ポリマーを重合するにあたっては連鎖運電体（chain carrier）としてはラジカル、イオン等を用いれば良い。



WO 03/011924

PCT/JP02/07502

重合の方式として溶液重合、塊状重合、析出重合、エマルジョン重合等を例示することができる。その中でも溶液重合が好ましい。

以下に重合方法を例示する。

重合溶媒としてエタノールを用い、窒素雰囲気下、エタノールの沸点以下の一定温度で攪拌を行いながら、各モノマーとジアゾ系開始剤を溶解したエタノール溶液を滴下して反応させる。また安定剤などを適宜加えても構わない。反応の収率はガスクロマトグラフ法などの公知の方法にて測定し確認する。

ポリマー中またはポリマーを含む反応液中に存在する製剤処理中に溶出の懸念となる低分子量成分、未反応物等の不純物を除くために、一般的な化学的精製方法を用いることで精製することができる。精製方法を例示すると、不純物を溶解し重合体を溶解しない溶媒中に注ぎ沈殿させ、濾別、デカンテーション等で沈殿を分ける方法、また必要に応じ、沈殿溶媒より溶解性のやや高い溶剤（沈殿溶媒と溶媒の混合物など）にて沈殿を洗い、減圧乾燥にて沈殿が恒量になるまで乾燥し、固形状ポリマーとして得る方法を挙げることができる。

本発明の白血球除去用フィルター素材とは、血液を濾過し得る細孔を有する素材であれば特に限定はなく、何れの素材形態を有する物も含まれるが、具体的には天然繊維、ガラス繊維、編布、織布、不織布などの繊維状媒体や多孔膜、三次元網目状連続孔を有するスポンジ状構造物が特に好ましいものである。また血球にダメージを与えにくいものであれば特に限定はなく各種のものを用いることができ、有機高分子材料、無機高分子材料、金属等が挙げられる。その中でも有機高分子材料は切断等の加工性に優れるため好ましい素材である。例えば、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、ポリスチレン、ポリメチルメタアクリレート、ポリ弗化ビニル、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、ポリスルホン、ポリ弗化ビニリデン、ポリトリフルオロクロロビニル、弗化ビニリデン-テトラフルオロエチレン共重合体、ポリエーテルスルホン、ポリアクリレート、ブタジエン-アクリロニトリル共重合体、ポリエーテル-ポリアミ

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

ドブロック共重合体、エチレンービニルアルコール共重合体、セルロース、セルロースアセテート等が挙げられるが、本発明のフィルター素材は上記例示に限定されるものではない。好ましくはポリエステル、ポリオレフィン、特に好ましくはポリエステルである。

フィルター素材の物理的な構造は白血球の除去に大きく寄与することが知られており、白血球の除去能を向上させるには該フィルター素材の選択も重要な因子となる。

フィルター素材の物理的な構造として、その比表面積は $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上、好ましくは $1.4 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることが好ましい。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては複数の比表面積のフィルター素材を出口側に向かってより大きくなる様に配することが好ましい。

フィルター素材の物理的な構造として、その空隙率は70%以上、好ましくは80%以上であることが好ましい。

不織布などの繊維状媒体をフィルター素材とする場合、平均繊維径は $0.3 \mu\text{m}$ 以上 $3.0 \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.5 \mu\text{m}$ 以上 $2.5 \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $1 \mu\text{m}$ 以上 $2 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては複数の平均繊維径のフィルター素材を出口側に向かってより細くなる様に配することが好ましい。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては必要に応じ該フィルター素材の入口側に微小凝集体除去を主な目的とした平均繊維径 $10 \mu\text{m}$ 以上 $40 \mu\text{m}$ 以下のプレフィルターを配しても構わない。

また、平均気孔径は $1 \mu\text{m}$ 以上 $60 \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1 \mu\text{m}$ 以上 $30 \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $1 \mu\text{m}$ 以上 $20 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては複数の平均気孔径のフィルター素材を出口側に向かって小さくなる様に配することが好ましい。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては必要に応じ該フィルター素材の入口側に微小凝集体除去を主な目的とした平均気孔径 $50 \mu\text{m}$ 以上 $200 \mu\text{m}$ 以下のプレフィルターを配しても構

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

わない。また実際の血液フィルターでの製剤処理においては必要に応じ該フィルター素材の出口側に偏流防止を主な目的とした平均気孔径  $50\text{ }\mu\text{m}$  以上  $200\text{ }\mu\text{m}$  以下のポストフィルターを配しても構わない。

また、白血球を除去するための容器内に該繊維状媒体を充填したときの充填密度は  $0.1\text{ g/cm}^3$  以上  $0.5\text{ g/cm}^3$  以下、より好ましくは  $0.1\text{ g/cm}^3$  以上  $0.3\text{ g/cm}^3$  以下であることが好ましい。充填密度の測定方法について例示する。充填する不織布を充填カットサイズ ( $\text{cm}^2$ ) にカットし、その重量 ( $\text{g}$ ) を測定し、実際の容器内で圧縮された状態での距離 ( $\text{cm}$ ) から求めることができる。

フィルター素材の比表面積が  $1.0\text{ m}^2/\text{g}$  未満であると高率で白血球の除去することが難しく、小型化できない。

フィルターの空隙率が  $70\%$  未満であると、血液等の濾過速度が低くなって、白血球及び血小板の除去に長時間要するようになり問題である。

平均繊維径が  $0.3\text{ }\mu\text{m}$  未満、平均気孔径が  $1\text{ }\mu\text{m}$  未満、あるいは充填密度が  $0.5\text{ g/cm}^3$  を超えると血球の目詰まりや圧力損失の増大を引き起こし、平均繊維径が  $3.0\text{ }\mu\text{m}$  を超える、平均気孔径が  $60\text{ }\mu\text{m}$  を超える、あるいは充填密度が  $0.1\text{ g/cm}^3$  未満であると、白血球の除去能が低下してしまうため好ましくない。

多孔質膜、三次元網目状連続孔を有するスポンジ状構造物をフィルター素材とする場合には、 $1\text{ }\mu\text{m}$  以上  $60\text{ }\mu\text{m}$  以下の平均気孔径を有することが好ましい。平均気孔径  $1\text{ }\mu\text{m}$  未満であると血球目詰まりや圧力損失を引き起こし、平均気孔径が  $60\text{ }\mu\text{m}$  を超えると白血球除去能が低下してしまうため好ましくない。

より高度な白血球除去能と高度な血小板除去能とを同時に具現化するためには、フィルター素材表面の少なくとも一部に前記のポリマーが存在するフィルターであって、フィルター素材表面には、疎水性重合性モノマー由来のユニットが  $5\text{ mol}\%$  以上  $45\text{ mol}\%$  以下、塩基性含窒素部分を有する重合性モノマー由来のユニットが

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

1 モル%以上 15 モル%以下、残余がプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットであるポリマーが保持され、且つフィルター材表面単位体積あたりのポリマーの存在量が  $0.6 \text{ mg/m}^2$  以上  $83 \text{ mg/m}^2$  以下であることが好ましい。

なお、本発明においてポリマーの存在量を特定するにあたっては、通常の血液処理条件以上に過負荷な処理条件の下で白血球及び血小板の除去能を評価し、白血球除去能と血小板除去能とが、いずれも一定レベルの基準を満たす範囲を白血球及び血小板の同時除去に好ましい存在量の範囲とした。

本発明でいうフィルター素材表面にポリマーが存在するとは、ポリマーが製剤処理中に容易に溶出しないように、フィルター素材表面に固着した状態を言う。またそのポリマーのフィルター素材表面への固着の方法は化学的な共有結合によっても、物理化学的な非共有結合によるものでも構わない。その存在量がフィルター材全表面積単位面積あたり  $0.6 \text{ mg/m}^2$  未満の場合、白血球除去能が低下する傾向があり、また、 $83 \text{ mg/m}^2$  を超える場合、血小板除去能が低下したりコートむらによる性能ばらつきが大きくなるなどの傾向にあり好ましくない。より好ましくは存在量がフィルター材全表面積単位面積あたり  $5 \text{ mg/m}^2$  以上  $50 \text{ mg/m}^2$  以下、更に好ましくは存在量がフィルター材全表面積単位面積あたり  $10 \text{ mg/m}^2$  以上  $20 \text{ mg/m}^2$  以下である。

フィルター素材表面のポリマーの存在量は一般的物理化学的手法にて測定することができる。フィルター素材表面のポリマーの存在量を測定する方法を例示するならば、フィルター素材、表面に存在しているポリマーともに重水素化した溶剤にて溶解し、核磁気共鳴 (NMR、 $-^1\text{H}$ 、 $-^{13}\text{C}$ ) の手法にて測定する方法などを例示することができる。

本発明においてフィルター素材表面へポリマーを存在させる方法は、例えば上記にて説明した各重合性モノマーあるいはポリマーをフィルター素材に化学的な共有結合によって固着させる方法 (グラフトなど)、物理化学的な非共有結合 (イオン結

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

合、ファン・デア・ワールス力など)によって固着させる方法(コーティングなど)、包埋等の公知の方法を例示することができる。より具体的には放射線グラフトやプラズマグラフトなどのグラフト重合法によって、各重合性モノマーまたはポリマーをフィルター素材表面に直接グラフトさせる方法、またはポリマーを溶解した液にフィルター素材を含浸または塗布・転写させ表面にコーティングする方法が比較的容易に製造可能であり、且つ安定して性能が優れていることがより好ましい。

本発明のポリマーのフィルター素材へのコーティング方法はフィルター素材の細孔を著しく閉塞することなく、かつフィルター素材表面がある程度の範囲にて均一にコーティングできるものであれば特に制限はなく各種の方法を用いることができる。例えば、ポリマーを溶かした溶液にフィルター素材を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液をフィルター材の素材に吹き付ける方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用いフィルター材の素材に塗布・転写する方法、などが挙げられるが、本発明のフィルター素材へのポリマーのコーティング方法は上記例示に限定されるものではない。この中でもポリマーを溶かした溶液にフィルター素材を含浸させ含浸後フィルター素材を絞る方法、該ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用いフィルター材の素材に塗布・転写する方法は、連続生産性に優れ、コストも低いことより好ましい方法である。

ポリマーを溶解する溶剤としては、フィルター素材を著しく溶解させないものであれば特に限定なく種々の溶剤を用いることができ、水及び無機塩を含む水溶液、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどの硫黄含有溶剤、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類及び上記の複数の溶剤の可溶な範囲での混合物などが挙げられるが、本発明のポリマーを溶解する溶剤は上記例示に限定されるものではない。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

またコーティング後の乾燥としては、機械的な圧縮、重力、空気や窒素などの気体の吹き付けなどで余剰の溶液を除去し、乾燥気体中または減圧下で常温または加温する方法を用いることができる。また、コーティングの前に、本発明のポリマーとフィルター素材との接着性をより高めるため、フィルター素材の表面を酸、アルカリなどの適当な薬品で処理を行ったり、プラズマを照射することもできる。更に、ポリマーのコーティング後に熱処理や、 $\gamma$ 線、電子線などの放射線を照射した後加工を施し、フィルター素材とポリマーとの接着性を更に強化することもできる。尚、コーティングはフィルター素材を製造するときに行っても良いし、フィルター素材製造後行っても良い。

#### [実施例]

以下、本発明を実施例にてさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、実施例、比較例で用いた諸数値は以下の方法によって測定した。

#### (フィルター素材の比表面積)

本発明でいう比表面積 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) とは、(株) 島津製作所「アキュソープ 2100」又はこれと同等使用機を用いて、 $0.50\text{ g} \sim 0.55\text{ g}$  の範囲で秤量したフィルター材を試料管に充填し、上記アキュソープ本体で  $1 \times 10^{-4} \text{ mmHg}$  の減圧度 (室温下) にて 20 時間脱気処理した後、吸着ガス: クリプトンガス、吸着温度: 液体窒素温度にて測定した値を言う。

#### (空隙率)

本発明でいう空隙率は、具体的に不織布にて例示するが、目付け ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) と嵩 ( $\text{m}$ ) とフィルター素材の比重 ( $\text{g}/\text{m}^3$ ) から、フィルター素材の見かけの体積 ( $\text{m}^3$ ) (一定面積  $\text{m}^2 \times$  嵩 ( $\text{m}$ )) からフィルター素材の実質的な体積 ( $\text{m}^3$ ) (一定面積  $\text{m}^2 \times$  目付け ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) / 比重 ( $\text{g}/\text{m}^3$ )) を除し、元の見かけの体積に対して規格して百分率 (%) にて表したものを言う。PET の比重としては  $1.35 \times 10^6$  ( $\text{g}/\text{m}^3$ ) を用いた。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

(平均繊維径の測定)

不織布の電顕写真を、不織布につき 5 カ所程度無作為に撮る。格子が描かれた透明シートを上記で撮影した写真に重ね、格子の交点と重なった糸径を  $n = 100$  測定し、直径既知のポリスチレンラテックスをスケールとして換算し、平均繊維径を算出した。

(平均気孔径の測定)

平均気孔径は、ASTM F 316-86 に記載されているエアフロー法に準じて PROFIL (COULTER ELECTRONICS LTD. 製品) 液中にて測定した平均孔径を示す。

(フィルター材全表面単位面積あたりのポリマー保持量)

本発明でいうフィルター材全表面積 ( $m^2$ ) とは、フィルター材の重量 (g) とフィルター材の比表面積 ( $m^2/g$ ) との積から得られる値を言う。

また本発明におけるフィルター材全表面単位面積 ( $m^2$ ) あたりのポリマー保持量 ( $mg/m^2$ ) は、一定面積 (重量) のフィルター材をフィルター素材、コート剤共通の重水素化溶剤に溶解し NMR 測定により求める。具体例を挙げると、ポリエステル不織布にメチルメタクリレート (MMA)、ジメチルアミノエチルアメクリレート、2-ヒドロキシメタクリレートからなるポリマーをコーティングしたフィルター材の一定重量を、重水素化 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールに溶解し、明確に不織布に帰属するシグナル (例えばベンゼン環のプロトン) とコート剤に明確に帰属するシグナル (例えば MMA (メチルメタクリレート) のエステル隣接のメチル基のプロトン) の強度比と、別途測定したコート剤の共重合組成から、不織布単位重量当たりのポリマーコート量を求めた。また、単位重量当たりのコート量は、フィルター全表面積測定当たりのコート量に換算することができる。

(白血球除去性能試験方法、回収時圧力試験、濾過後のフィルターの走査電子顕微鏡観察)

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

血液評価に用いる血液はCPD添加新鮮人全血であり、ドナーより採血し、室温にて保存し概ね2時間以内に白血球除去性能試験を行った。ポリマーをコーティング溶媒である特級エタノールに所定量溶解し、比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布(旭化成社製「マイクロウェブ」)にコーティング加工を行った。その様にしてコーティングを行ったものをミニカラム試験にて評価するために、 $20\text{ mm}\phi$ に打ち抜き、カラム構成は比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚または24枚組み合わせ、組み立てた。またミニカラムの形状よりカラム濾過面積は $133\text{ mm}^2$ であった。シリンジポンプにて流速 $0.74\text{ ml}/\text{min}$ で流し、回収量 $6\text{ ml}$ または $13.3\text{ ml}$ を回収した。

ミニカラム入口側チューブより分岐したチューブ先にて圧力校正された圧力計で測定した。

濾過後のフィルターは生理食塩水にて洗浄後、グルタルアルデヒドにて固定した後、公知の方法にて走査型電子顕微鏡にて観察し、赤血球の付着の程度を観察した。

#### (白血球・血小板除去性能試験方法)

血液評価に用いる血液はCPD添加新鮮人全血であり、ドナーより採血し、室温にて保存し概ね2時間以内に白血球除去性能試験を行った。ポリマーをコーティング溶媒である特級エタノールにて所定量溶解し、比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布(旭化成社製「マイクロウェブ」)にコーティングを行った。その様にしてコーティングを行ったものをミニカラム試験にて評価するために、 $20\text{ mm}\phi$ に打ち抜き、カラム構成は比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布を24枚組み合わせ、組み立てた。またミニカラムの形状よりカラム濾過面積は $133\text{ mm}^2$ であった。シリンジポンプにて流速 $0.74\text{ ml}/\text{min}$ で



WO 03/011924

PCT/JP02/07502

流し、回収量 13.3 ml を回収した。

(白血球除去能)

以下に示す (1) 式に従い計算した。

白血球除去能 =  $-1 \log [(\text{回収液中の白血球濃度})$

$/( \text{濾過前液中の白血球濃度} ) ]$  (1)

また、濾過前液中の白血球濃度は、血液をチュルク液で白血球を染色・希釈し、よく混和し、ブルーカーチュルク計算盤に滴たし、光学顕微鏡にて計 8 区画の白血球数をカウントした。(計算室 1 区画当たりの容積 =  $0.1 \mu\text{L}$ )。一方、回収液中の白血球濃度は、TRANSFUSION, vol. 32, No. 6, p 565-571 (1992) にて例示される白血球数のカウント法にて測定した。なお、試料調整方法 (p 565) は Type B または Type C (白血球濃度が極端に少ない場合) に準拠した。

(血小板除去能)

以下に示す (2) 式に従い計算した。濾過前及び濾過後の血小板濃度を多項目自動血球計数装置 (日本 SYSMEX 社製 K-4500) とフローサイトメーター (FACS Caliber™、ベクトン・ディッキンソン社製) を用いて測定した。なおフローサイトメーター測定の際の血小板のマーカーとしては CD61 (ベクトン・ディッキンソン社製) を例示することができる。

血小板除去能 =  $-1 \log ( \text{濾過後血小板濃度} / \text{濾過前血小板濃度} )$  (2)

なお、精度不十分等の理由により濾過後の血小板濃度が薄く定量が難しい場合、精度の十分な数値「以上」といった表記を行った。

(コーティング後の不織布の溶出物試験 (蒸発残留物試験))

コーティング後の不織布の溶出物試験をサンプル量 1 g 水 100 ml の条件にて滅菌済み輸血セット基準 (平成 10 年 12 月 11 日医薬発第 1079 号) に従って実施した。(基準 1.0 mg 以下)

[実施例 1]

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

重合溶媒としてエタノールを用い、窒素雰囲気下、78℃で攪拌を行いながら、上記重合性モノマーとジアゾ系開始剤を溶解したエタノール溶液を滴下して、重合を行った。各重合性モノマーの仕込みは、メチルメタクリレート（以下、MMAと称す）3モル%、ジメチルアミノエチルメタクリレート（以下、DMと称す）6モル%、2-ヒドロキシエチルメタアクリレート（以下、HEMAと称す）91モル%である。重合液を過剰の水にて精製し、減圧乾燥した。ポリマーの共重合組成を<sup>1</sup>H-NMRにて測定した。結果は、ほぼ仕込み比通りであり、ポリマー中のMMAの共重合組成が3モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHEMAが91モル%であった。（以下、HAM036と称す）。重量平均分子量M<sub>w</sub>は30万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い、ポリマー濃度1重量（g）／容量（ml）%（以下「W/V%」と記す）とした。素材である比表面積1.47 m<sup>2</sup>/g、空隙率86%、平均繊維径1.2 μm、平均気孔径6.3 μm、40 g/m<sup>2</sup>目付けのポリエステル製不織布16枚に上記ポリマー濃度にてコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり12 mg/m<sup>2</sup>であった。蒸発残留物を測定したところ、0.1 mg以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6 mlの条件にて白血球除去性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は4.5であった。

#### 〔実施例2〕

各重合モノマーの仕込み比をMMA 5モル%、DM 6モル%、HEMA 89モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を<sup>1</sup>H-NMRにて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が5モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHEMAが89モル%であった。（以下、HAM056と称す）。重量平均分子量M<sub>w</sub>は30万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1 W/V%にて、素材である比表面積1.47 m<sup>2</sup>/g、空隙率86%、平均繊維径1.2 μm、平均気孔径6.3 μm、40 g/m<sup>2</sup>目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $6 \text{ ml}$  の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は  $4.7$  であった。

#### [実施例 3]

各重合性モノマーの仕込み比を MMA  $30 \text{ mol\%}$ 、DM  $6 \text{ mol\%}$ 、HEMA  $64 \text{ mol\%}$  として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した。ポリマー中の MMA の共重合組成が  $30 \text{ mol\%}$ 、ポリマー中の DM の共重合組成が  $6 \text{ mol\%}$ 、ポリマー中の HEMA が  $64 \text{ mol\%}$  であった。(以下、HAM306 と称す)。重量平均分子量  $M_w$  は  $24$  万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度  $1 \text{ W/V\%}$  にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率  $86 \%$ 、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布  $16$  枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $6 \text{ ml}$  の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は  $5.4$  であった。

#### [実施例 4]

各重合性モノマーの仕込み比を MMA  $40 \text{ mol\%}$ 、DM  $6 \text{ mol\%}$ 、HEMA  $54 \text{ mol\%}$  として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した。ポリマー中の MMA の共重合組成が  $40 \text{ mol\%}$ 、ポリマー中の DM の共重合組成が  $6 \text{ mol\%}$ 、ポリマー中の HEMA が  $54 \text{ mol\%}$  であった。(以下、HAM406 と称す)。重量平均分子量  $M_w$  は  $18$  万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度  $1 \text{ W/V\%}$  にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率  $86 \%$ 、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布  $16$  枚にコーティングを行った。その

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $6 \text{ ml}$  の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は  $4.9$  であった。

#### [実施例 5]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA 45モル%、DM 6モル%、HEMA 49モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が45モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHEMAが49モル%であった。(以下、HAM456と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は20万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $6 \text{ ml}$  の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は  $4.5$  であった。

#### [実施例 6]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA 50モル%、DM 6モル%、HEMA 44モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が50モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHEMAが44モル%であった。(以下、HAM506と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は18万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $6 \text{ ml}$  の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は  $4.4$  であった。

#### [実施例 7]

各重合性モノマーの仕込み比を MMA  $60$  モル%、DM  $6$  モル%、HEMA  $34$  モル%として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した。ポリマー中の MMA の共重合組成が  $60$  モル%、ポリマー中の DM の共重合組成が  $6$  モル%、ポリマー中の HEMA が  $34$  モル%であった。(以下、HAM  $606$  と称す)。重量平均分子量  $M_w$  は  $22$  万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度  $1 \text{ W/V}\%$  にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率  $86\%$ 、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布  $16$  枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $6 \text{ ml}$  の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は  $4.0$  であった。

#### [比較例 1]

DM が  $6$  モル%、HEMA が  $94$  モル%のポリマーを実施例 1 と同様に重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した。ポリマー中の DM の共重合組成が  $6$  モル%、ポリマー中の HEMA が  $94$  モル%であった。(以下、HAM  $006$  と称す)。重量平均分子量  $M_w$  は  $34$  万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度  $1 \text{ W/V}\%$  にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率  $86\%$ 、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布  $16$  枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

0.1 mg 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 6 ml の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.7 であった。

〔比較例 2〕

コーティングなし（略称：コーティングなし）の比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 16 枚をミニカラムを組み立て回収量 6 ml の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.3 であった。

〔実施例 8〕

各重合性モノマーの仕込み比を MMA 30 モル%、DM 1 モル%、HEMA 69 モル% として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した。ポリマー中の MMA の共重合組成が 30 モル%、ポリマー中の DM の共重合組成が 1 モル%、ポリマー中の HEMA が 69 モル% であった。（以下、HAM 301 と称す）。重量平均分子量  $M_w$  は 25 万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度 1 W/V% にて、素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 16 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、0.1 mg 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 6 ml の条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 4.5 であった。

〔実施例 9〕

各重合性モノマーの仕込み比を MMA 30 モル%、DM 15 モル%、HEMA 55 モル% として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した。ポリマー中の MMA の共重合組成が 30 モル%、ポリマー中の DM の共重合組成が 15 モル%、ポリマー中の HEMA が 55 モル%

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

であった。(以下、HAM3015と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は23万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は5.1であった。

#### [実施例10]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA30モル%、DM20モル%、HEMA50モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が20モル%、ポリマー中のHEMAが50モル%であった。(以下、HAM3020と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は27万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は5.0であった。

#### [実施例11]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA30モル%、DM40モル%、HEMA30モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が40モル%、ポリマー中のHEMAが30モル%

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

であった。(以下、HAM3040と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は45万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は4.6であった。

#### [実施例12]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA30モル%、DM45モル%、HEMA25モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が45モル%、ポリマー中のHEMAが25モル%であった。(以下、HAM3045と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は50万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は4.0であった。

#### [比較例3]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA30モル%、HEMA70モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のHEMAが70モル%であった。(以下、HAM300と称す)。重量平均分子量 $M_w$



WO 03/011924

PCT/JP02/07502

は24万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は3.7であった。

#### [実施例13]

各重合性モノマーの仕込み比をエチルメタクリレート（以下、EMAと称す）30モル%、DM6モル%、HEMA64モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のEMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHEMAが64モル%であった。（以下、HEM306と称す）。重量平均分子量 $M_w$ は24万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は4.6であった。

#### [実施例14]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA30モル%、ジエチルアミノエチルメタクリレート（以下、DEと称す）6モル%、HEMA64モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDEの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHEMAが64モル%であった。（以下、HAE30

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

6 と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は46万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は5.0であった。

#### [実施例15]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA30モル%、DM6モル%、ヒドロキシプロピルメタクリレート（以下、HPMAと称す）64モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、ポリマー中のHPMAが64モル%であった。（以下、PAM306と称す）。重量平均分子量 $M_w$ は24万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布16枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量6mlの条件にて白血球除去の性能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は5.2であった。

実施例1～7と比較例1～2は、疎水性重合性モノマー由来のユニットの有無、コーティングの有無と共重合組成割合による効果の差を示すためのものである。実施例8～12と比較例3は塩基性含窒素部分を有する重合性モノマー由来のユニットの有無と共重合組成割合による効果の差を示すためのものである。

実施例13（HEM306）は実施例3（HAM306）の疎水性重合性モノマ

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

一の種類を代えたものであり、実施例 14 (HAE306) は実施例 3 (HAM306) の塩基性含窒素部分を有する重合性モノマーの種類を代えたものである。また、実施例 15 (PAM306) は実施例 3 (HAM306) のプロトン性中性親水性部分を有する重合性モノマーの種類を代えたものである。

以上の結果を表 1 にまとめた。

表 1

		疎水性 モル%	塩基性 モル%	親水性 モル%	略称	白血球 除去能
疎水性モノマー 由来のユニット の有無と共重合 組成の効果	実施例 1	3	6	91	HAM036	4.5
	実施例 2	5	6	89	HAM056	4.7
	実施例 3	30	6	64	HAM306	5.4
	実施例 4	40	6	54	HAM406	4.9
	実施例 5	45	6	49	HAM456	4.5
	実施例 6	50	6	44	HAM506	4.4
	実施例 7	60	6	34	HAM606	4.0
	比較例 1	0	6	94	HAM006	3.7
	比較例 2				コーティングなし	2.3
塩基性含窒素部 分を有する重合 性モノマーの有 無と共重合組成 の効果	実施例 8	30	1	69	HAM301	4.5
	実施例 9	30	15	55	HAM3015	5.1
	実施例 10	30	20	30	HAM3020	5.0
	実施例 11	30	40	30	HAM3040	4.6
	実施例 12	30	45	25	HAM3045	4.0
	比較例 3	30	0	70	HAM300	3.7
疎水性 EMA	実施例 13	30	6	64	HEM306	4.6
塩基性 DE	実施例 14	30	6	64	HAE306	5.0
親水性 HPMA	実施例 15	30	6	64	PAM306	5.2

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## [実施例 16]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA 30モル%、DM 10モル%、HEMA 60モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のMMAの共重合組成が30モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が10モル%、ポリマー中のHEMAが60モル%であった。(以下、HAM3010と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は23万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量13.3mlにて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は3.8であった。13.3ml回収時の圧力は $7.1\text{ kPa}$ であり問題の無いレベルであった。また、血液濾過後のフィルター材料を走査型電子顕微鏡で観察したところ、殆ど赤血球の付着は見られなかった。

## [比較例 4]

各重合性モノマーの仕込み比をDM 30モル%、HEMA 70モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した。ポリマー中のDMの共重合組成が30モル%、ポリマー中のHEMAが70モル%であった。(以下、HAM030と称す)。重量平均分子量 $M_w$ は50万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い濃度1W/V%にて、素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量13.3mlにて白血球除去能を試験する方法を

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

行ったところ、白血球除去能は3.8で実施例16と同程度であった。13.3 ml回収時の圧力は35.4 kPaで非常に高く問題であった。また、血液濾過後のフィルター材料を走査型電子顕微鏡で観察したところ、フィルター材表面を覆うように赤血球が付着していた。このことより、赤血球がフィルターの細孔を閉塞し一定流速処理の際の圧上昇をさせたものと考えられる。

実施例16と比較例4は濾過後のフィルター観察による赤血球の付着の程度と、その結果による圧上昇が、疎水性モノマー由来のユニットの有無により相違することを示すためのものである。

実施例16と比較例4は、実施例1～15と比較例1～3と比較して、フィルターに対して血液が過負荷であり、この血液負荷量であれば、白血球除去能が2.8以上であれば、従来のフィルターに比べて高度に優れていると評価できる。

#### [実施例17]

実施例2のHAM056をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積1.47 m<sup>2</sup>/g、空隙率86%、平均繊維径1.2 μm、平均気孔径6.3 μm、40 g/m<sup>2</sup>目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり12 mg/m<sup>2</sup>であった。蒸発残留物を測定したところ、0.1 mg以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量13.3 mlにて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は2.9であった。また血小板除去能は3.0以上であった。

なお、この試験法による血液評価法は、フィルターに対して血液が過負荷であり、白血球除去能が2.8以上、血小板除去能が1.6以上であれば、従来のフィルターに比べて高度に優れていると評価できる。

#### [実施例18]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA10モル%、DM6モル%、HEMA84モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマー中の共重合

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した結果、ほぼ仕込み比通りであり、ポリマー中のMMAの共重合組成が10モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、HEMAの共重合組成が84モル%であった。(以下、HAM106と称す)。重量平均分子量 $M_w$ 31万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 $13.3\text{ ml}$ にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は3.2であった。また血小板除去能は2.9であった。

#### [実施例19]

各重合性モノマーの仕込み比をMMA20モル%、DM6モル%、HEMA74モル%として実施例1と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマー中の共重合組成を $^1\text{H-NMR}$ にて測定した結果、ほぼ仕込み比通りであり、ポリマー中のMMAの共重合組成が20モル%、ポリマー中のDMの共重合組成が6モル%、HEMAの共重合組成が74モル%であった。(以下、HAM206と称す)。重量平均分子量 $M_w$ 33万であった。コーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $12\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 $13.3\text{ ml}$ にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は3.5であった。また血小板除去能は2.3であった。

#### [実施例20]

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

実施例 3 の HAM 3 0 6 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 4.0 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

[実施例 2 1]

実施例 4 の HAM 4 0 6 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.1 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

[実施例 2 2]

実施例 5 の HAM 4 5 6 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.8 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## 〔比較例 5〕

比較例 1 の HAM 0 0 6 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.5 であった。また血小板除去能は 0.5 であった。

## 〔参考例 1〕

以下に示す参考例は、フィルターに対して血液が過負荷であり、高度な白血球および血小板の同時除去能を示すためには、ポリマーの組成及びフィルター素材への存在量が特定の範囲であることが好ましいことを示すためのものである。したがって、この参考例は、その範囲外のポリマー構成組成及びフィルター素材への存在量が、通常の血液処理量で従来のフィルターに比して優れた白血球除去能を示すことを些かも否定するものではない。

以下において、白血球除去能・血小板除去能の高度な要求を満たす範囲外のポリマー構成組成及びフィルター素材への存在量を示す例は、参考例とした。

実施例 6 の HAM 5 0 6 をコーティング溶媒として特級エタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.0 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。



WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## [実施例 2 3]

実施例 8 の HAM 3 0 1 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.3 であった。また血小板除去能は 1.7 であった。

## [実施例 2 4]

各重合性モノマーの仕込み比を MMA 30 モル%、DM 3 モル%、HEMA 67 モル%として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した結果、ほぼ仕込み比通りであり、ポリマー中の MMA の共重合組成が 30 モル%、ポリマー中の DM の共重合組成が 3 モル%、HEMA の共重合組成が 67 モル%であった。(以下 HAM 3 0 3 と称す)。重量平均分子量  $M_w$  は 26 万であった。コーティング溶媒として特級エタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.3 であった。また血小板除去能は 1.8 であった。

## [実施例 2 5]

実施例 16 の HAM 3 0 1 0 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

m、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.8 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

[実施例 26]

実施例 9 の HAM3015 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.5 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

[比較例 6]

比較例 3 の HAM300 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g/m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg/m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.5 であった。また血小板除去能は 0.9 であった。

[参考例 2]

実施例 10 の HAM3020 をコーティング溶媒として特級エタノールを用い、

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 1.2 であった。また血小板除去能は 2.8 であった。

白血球除去能に著しい低下が見られたが、血球濾過後のフィルター材料を走査型電子顕微鏡で観察したところ、殆ど赤血球の付着は見られなかった。

[実施例 27]

実施例 3 の HAM306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $0.8 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.8 であった。また血小板除去能は 2.7 であった。

[実施例 28]

実施例 3 の HAM306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $6 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.8 であった。また血小板除去能は 2.6 であ

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

った。

〔実施例 29〕

実施例 3 の HAM 306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $8 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.9 であった。また血小板除去能は 2.6 であった。

〔実施例 30〕

実施例 3 の HAM 306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $18 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.3 であった。また血小板除去能は 2.4 であった。

〔実施例 31〕

実施例 3 の HAM 306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

法を行ったところ、白血球除去能は3.1であった。また血小板除去能は1.9であった。

〔実施例32〕

実施例3のHAM306をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $80\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 $13.3\text{ ml}$ にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は2.8であった。また血小板除去能は1.6であった。

〔参考例3〕

実施例3のHAM306をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $0.5\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 $13.3\text{ ml}$ にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は1.5であった。また血小板除去能は2.7であった。

〔参考例4〕

実施例3のHAM306をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積 $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径 $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$ 目付けのポリエステル製不織布24枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり $85\text{ mg}/\text{m}^2$ であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$ 以下であった。上述の不織

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 2.5 であった。また血小板除去能は 1.3 であった。

#### [実施例 33]

各重合性モノマーの仕込み比を EMA 20 mol%、DM 6 mol%、HEMA 74 mol% として実施例 1 と同様の条件で重合、精製、乾燥した。ポリマーの共重合組成を  $^1\text{H-NMR}$  にて測定した結果、ほぼ仕込み比通りであり、ポリマー中の EMA の共重合組成が 20 mol%、ポリマー中の DM の共重合組成が 6 mol%、HEMA の共重合組成が 74 mol% であった。(以下 HEM 206 と称す)。重量平均分子量  $M_w$  は 24 万であった。コーティング溶媒として特級エタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12\text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.0 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

#### [実施例 34]

実施例 14 の HAE 306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47\text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2\text{ }\mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $40\text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12\text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1\text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量 13.3 ml にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.4 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## [実施例 35]

実施例 15 の PAM306 をコーティング溶媒としてエタノールを用い、フィルター素材である比表面積  $1.47 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率 86%、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、平均気孔径  $6.3 \mu\text{m}$ 、 $40 \text{ g}/\text{m}^2$  目付けのポリエステル製不織布 24 枚にコーティングを行った。その保持量はフィルター材全表面単位面積あたり  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  であった。蒸発残留物を測定したところ、 $0.1 \text{ mg}$  以下であった。上述の不織布構成のミニカラムを組み立て回収量  $13.3 \text{ ml}$  にて白血球除去能を試験する方法を行ったところ、白血球除去能は 3.6 であった。また血小板除去能は 3.0 以上であった。

実施例 17～22 と比較例 5 と参考例 1 は、疎水性重合性モノマー由来のユニットの共重合組成割合による効果の差を示すためのものである。実施例 23～実施例 24 と比較例 6 と参考例 2 は塩基性含窒素部分を有する重合性モノマー由来のユニットの共重合組成割合による効果の差を示すためのものである。

実施例 27～32 と参考例 3～4 は、ポリマーの存在量により効果が異なることを示すためのものである。

実施例 33 (HEM206) は実施例 19 (HAM206) の疎水性重合性モノマーの種類を代えたものであり。実施例 34 (HAE306) は実施例 20 (HAM306) の塩基性含窒素部分を有する重合性モノマーの種類を代えたものである。また、実施例 35 (PAM306) は実施例 20 (HAM306) のプロトン性中性親水性部分を有する重合性モノマーの種類を代えたものである。

以上の結果を表 2 にまとめた。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

表 2

		疎水性 (mol%)	塩基性 (mol%)	親水性 (mol%)	略称	コート量 (mg/m <sup>2</sup> )	白血球 除去能	血 小 板 除去能
疎水性重合性 モノマー由来 のユニットの 共重組成の 効果	実施例 17	5	6	89	HAM056	12	2.9	3.0 以上
	実施例 18	10	6	84	HAM106	12	3.2	2.9
	実施例 19	20	6	74	HAM206	12	3.5	2.8
	実施例 20	30	6	64	HAM306	12	4.0	3.0 以上
	実施例 21	40	6	54	HAM406	12	3.1	3.0 以上
	実施例 22	45	6	49	HAM456	12	2.8	3.0 以上
	比較例 5	0	6	94	HAM006	12	2.5	0.5
	参考例 1	50	6	44	HAM506	12	2.0	3.0 以上
塩基性含窒素 部分を有する 重合性モノマ ーの共重組成 の効果	実施例 23	30	1	69	HAM301	12.5	3.3	1.7
	実施例 24	30	3	67	HAM303	12.5	3.3	1.8
	実施例 25	30	10	60	HAM3010	12	3.8	3.0 以上
	実施例 26	30	15	55	HAM3015	12	3.5	3.0 以上
	比較例 6	30	0	70	HAM300	12	2.5	0.9
	参考例 2	30	20	50	HAM3020	12	1.2	2.8
存在量	実施例 27	30	6	64	HAM306	0.8	2.8	2.7
	実施例 28	30	6	64	HAM306	6	2.8	2.6
	実施例 29	30	6	64	HAM306	8	2.9	2.6
	実施例 30	30	6	64	HAM306	18	3.3	2.4
	実施例 31	30	6	64	HAM306	50	3.1	1.9
	実施例 32	30	6	64	HAM306	80	2.8	1.6
	参考例 3	30	6	64	HAM306	0.5	1.5	2.7
	参考例 4	30	6	64	HAM306	85	2.5	1.3
疎水性 EMA	実施例 33	20	6	74	HEM206	12	3.0	3.0 以上
塩基性 DE	実施例 34	30	6	64	HAE306	12	3.4	3.0 以上
親水性 HPMA	実施例 35	30	6	64	PAM306	12	3.6	3.0 以上



WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## [産業上の利用の可能性]

以上のとおり、本発明の疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなるポリマーは、高白血球親和性を有しつつ赤血球との相互作用の抑制が可能となることが分かった。

また、素材表面の少なくとも一部に上記のポリマーが存在する白血球除去用フィルター材にて白血球を含む血液製剤を濾過することによって、血液中の有用細胞である赤血球に比べ、輸血副作用の原因となる白血球に対して親和性が高い材料表面とすることができた。その結果、単位面積あたりの白血球除去能が向上し、フィルター装置体積を小型化でき、フィルター内に残留する有用成分の損失を軽減することができた。また、赤血球が吸着することによる、一定流速による圧上昇、落差での処理の際の処理時間の延長が見られない白血球除去フィルター材を提供することができた。

また、本発明の表面に疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を有する重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を有する重合性モノマー由来のユニットから構成されてなるポリマーが、特定の成分割合、特定の存在量で存在するフィルター材によって、高い白血球除去能と高い血小板除去能とを同時に有するフィルターを得ることができた。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

## 請 求 の 範 囲

1. 疎水性重合性モノマー由来のユニットと塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニットとプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットから構成されてなる白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。
2. ポリマーがビニル系ポリマーであることを特徴とする請求項1記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。
3. ポリマーがアクリル酸誘導体及び又はメタアクリル酸誘導体からなる重合性モノマーから構成された請求項1または2に記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。
4. 塩基性含窒素部分が3級アミノ基である請求項1～3のいずれかに記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。
5. プロトン性中性親水性部分が水酸基である請求項1～4のいずれかに記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。
6. ポリマーを構成する各ユニットの組成が、疎水性モノマー由来のユニット3モル%以上50モル%以下、塩基性含窒素部分を含む重合性モノマー由来のユニット1モル%以上40モル%以下、残余がプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットであることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の白血球除去フィルター素材コート用ポリマー。
7. フィルター素材表面の少なくとも一部に請求項1～6のいずれかに記載のポリマーが存在することを特徴とする白血球除去用フィルター材。
8. フィルター素材が繊維状媒体またはスポンジ状構造物であることを特徴とする請求項7記載の白血球除去用フィルター材。
9. フィルター素材が不織布であることを特徴とする請求項8記載の白血球除去用フィルター材。
10. フィルター素材が比表面積 $1.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、空隙率70%以上であることを特徴とする請求項8または9記載の白血球除去用フィルター材。

WO 03/011924

PCT/JP02/07502

11. フィルター素材表面の少なくとも一部に、疎水性重合性モノマー由来のユニットが5モル%以上45モル%以下、塩基性含窒素部分を有する重合性モノマー由来のユニットが1モル%以上15モル%以下、残余がプロトン性中性親水性部分を含む重合性モノマー由来のユニットであるポリマーが保持され、且つフィルター材表面単位体積あたりのポリマーの存在量が $0.6 \text{ mg/m}^2$ 以上 $83 \text{ mg/m}^2$ 以下であることを特徴とする白血球及び血小板除去用フィルター材。

12. ポリマーがビニル系ポリマーであることを特徴とする請求項11記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

13. ポリマーがアクリル酸誘導体及び又はメタアクリル酸誘導体からなる重合性モノマーから構成された請求項11または12に記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

14. 塩基性含窒素部分が3級アミノ基である請求項11～13のいずれかに記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

15. プロトン性中性親水性部分が水酸基である請求項11～14のいずれかに記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

16. フィルター素材が繊維状媒体またはスポンジ状構造物であることを特徴とする請求項11～15のいずれかに記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

17. フィルター素材が不織布であることを特徴とする請求項16記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

18. フィルター素材が比表面積 $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上、空隙率70%以上であることを特徴とする請求項16または17記載の白血球及び血小板除去用フィルター材。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07502

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C08F220/12, C08F220/28, C08F220/34, A61K35/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C08F220/10-220/60, A61K35/14, A61M1/02, A61M1/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2001-300221 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 30 October, 2001 (30.10.01), Full text (Family: none)	1-9, 11-17
X	JP 60-141705 A (Lion Corp.), 26 July, 1985 (26.07.85), Claims; page 2, upper left column, line 5 to lower right column, line 12; example 8 (Family: none)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 October, 2002 (22.10.02)Date of mailing of the international search report  
05 November, 2002 (05.11.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/07502

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C08F220/12, C08F220/28, C08F220/34, A61K35/14

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C08F220/10-220/60, A61K35/14, A61M1/02, A61M1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP 2001-300221 A (旭メディカル株式会社) 2001. 10. 30, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 11-17
X	JP 60-141705 A (ライオン株式会社) 1985. 07. 26, 特許請求の範囲, 第2頁左上欄第5行一同 頁右下欄第12行, 実施例8 (ファミリーなし)	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 10. 02

国際調査報告の発送日

05.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 政立

4J

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3455